Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle
Direktor: Professor Dr. Kochmann

Vergleichende Untersuchungen über die analgetische Breite verschiedener Antipyretica bei Kombination mit Veronal

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde
eines Doktors der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der vereinigten Universität Halle-Wittenberg.

vorgelegt von

Willi Spieckermann
Zahnarzt aus Liebenwerda

Halle 1931

Verlag von F. C. W. Vogel in Berlin

Referent: Professor Dr. KOCHMANN
Korreferent: Professor Dr. HEINROTH

Sonderabdruck aus
„Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie“ Bd. 162, Heft 6

Die ersten Versuche, durch Kombination hypnotischer und antipyretischer Einzelpräparate zu neuen, therapeutisch brauchbaren Mischarzneien zu gelangen, waren von dem Gedanken geleitet, durch die bei den Antipyretizis vermutete narkotische Komponente die Schlafmittelwirkung synergistisch zu steigern und so neue Schlafmittel zu gewinnen. Hauptsächlich von Noorden[1] hat sich dieser Aufgabe gewidmet, und das von ihm nach systematischen Versuchen empfohlene Somnazetin, das im wesentlichen aus Veronal und Phenazetin besteht, hat sich tatsächlich in der Klinik als brauchbar erwiesen. Seine Vorzüge waren jedoch nicht so durchschlagend, als daß es vermocht hätte, andere bewährte Hypnotika zu verdrängen.

Bessere Erfolge erzielte Starkenstein[2] von einem ganz anderen Standpunkt aus. Er suchte bei seinen Kombinationen durch zweckmäßige Auswahl und Mischung gerade umgekehrt die hypnotische Wirkung der Schlafmittel zurückzudrängen, dagegen bemühte er sich, die schmerzstillende Wirkung der Antipyretika herauszuheben. Theoretische Erwägungen führten ihn dazu, sich bei seinen Untersuchungen von vornherein auf zwei bestimmte Einzelsubstanzen einzustellen: Veronal und Pyramidon, und durch ausgedehnte chemische und pharmakologische

[1] C. von Noorden, Therap. Halbmonatshft. 1919, Bd. 33, S. 413.

[2] E. Starkenstein, Ebenda 1921, Bd. 35, S. 629. Klin. Wochenschr. 1925, S. 114.

Versuche konnte er in der Tat erweisen, daß bei Mischung dieser beiden Paarlinge eine Kombination entsteht, bei der im Gegensatz zum Somnazetin von Noordens die hypnotische Wirkung und andere störende Nebenwirkungen weitgehend beseitigt waren, während nach klinischen Versuchen die schmerzstillende Wirkung verstärkt zur Geltung kam.

Die Starkensteinsche Arbeit war insofern durchaus von Erfolg begleitet, als sich das unter dem Namen Veramon in den Handel gebrachte Präparat gut in der Klinik einbürgerte. Er hatte außerdem die Genugtuung, daß seine Versuche wiederholte klinische und experimentelle Nachprüfungen erfuhren, wobei besonders von Magnus[1] die geringe Giftigkeit des Veramons bestätigt wurde. Trotz alledem können seine Untersuchungen aber nicht als vollkommen abgeschlossen gelten und zwar aus zwei Gründen: Er hat die analgetische Wirksamkeit des Veramons einerseits allein nach dem Eindruck am Krankenbett gewertet, d. h. eine experimentelle Prüfung der analgetischen Kraft ist nicht erfolgt, und zweitens hat er, was besonders von Loewe betont worden ist, von den zahllosen verschiedenen Mischungen, die an sich von beiden Paarlingen möglich waren, nur ein einziges, mehr minder willkürlich herausgegriffenes Mischverhältnis zum Gegenstand seiner Untersuchungen gemacht, d. h. die Kombination ist von ihm nicht vollständig durchgeprüft worden.

Inzwischen sind nun eine Reihe von Arbeiten erschienen, die gleichzeitig auf eine viel breitere Basis gestellt, die beiden eben angedeuteten Lücken teilweise schließen, es sind einerseits die Untersuchungen Haffners[2], sowie Hesses und seiner Mitarbeiter[3], andererseits zahlreiche Arbeiten Loewes[4] und seiner Schüler.

Was die Versuche Haffners und Hesses anbetrifft, so liegt der Fortschritt, den sie bringen, darin, daß sie wohl zum erstenmal es unternommen haben, neben die klinische Wertung schmerzstillender Mittel eine quantitative tierexperimentelle Schmerzprüfung an Maus und Meer-

[1] R. Magnus, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 1926, Bd. 29, S. 36.

[2] F. Haffner, Dtsch. med. Wochenschr. 1929, S. 731.

[3] E. Hesse, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 158, S. 233. — E. Hesse, G. Roessler und F. Bühler, Ebenda 1930, Bd. 158, S. 247.

[4] S. Loewe und H. Muischnek, Ebenda 1926, Bd. 114, S. 313. — S. Loewe und E. Käer, Ebenda 1926, Bd. 114, S. 327; 1926, Bd. 114, S. 339, Bd. 116, S. 140; 1926, Bd. 118, S. 108; 1928, Bd. 127, S. 308. „Schmerz, Narkose, Anästhesie" 1928, Bd. 1, S. 11; 1929, Bd. 2, Hft. 9. — S. Loewe, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1927, Bd. 120, S. 41. Klin. Wochenschr. 1927, S. 1077. Dtsch. med. Wochenschr. 1927, S. 559. Ergebn. d. Physiol. 1928, Bd. 27, S. 47. — E. Käer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1927, Bd. 121, S. 358.

schweinchen zu stellen. Keineswegs auf Antipyretika und Hypnotika allein sich beschränkend, haben sie die große Mehrzahl aller für analgetische Zwecke überhaupt in Frage kommenden Arzneigruppen und Mischungen in den Kreis ihrere Untersuchungen einbezogen und auch bei Veramon ihre biologischen Wertbestimmungen durchgeführt.

Einen Fortschritt in der anderen besprochenen Richtung stellen die Untersuchungen Loewes dar. Von allgemeinen theoretischen Erwägungen ausgehend, hat er eine neue graphische Methode entwickelt. Sie berücksichtigt nicht nur eine oder einige, sondern gleichmäßig alle Mischverhältnisse einer Kombination, d. h. sie erlaubt es, jede Kombination vollständig durchzuuntersuchen, und dies Verfahren hat Loewe benutzt, um zahlreiche Mischarzneien aus den Antipyretika- und Hypnotikagruppen, darunter auch das Veramon, zu prüfen.

So bedeutsam die eben herangezogenen Arbeiten aber auch sind, dadurch daß sie die von Starkenstein in Angriff genommene Aufgabe, auf dem Wege zweckmäßiger Kombinationen weiter zu kommen, fortgeführt und daß sie die Untersuchungstechnik in zweifacher Hinsicht wesentlich ausgebaut, ja geradezu erst begründet haben, so machen sie doch von dem besonderen Gesichtspunkte der Wertung und vergleichenden Einstufung analgetischer Mischarzneien aus gesehen weitere Untersuchungen nicht überflüssig.

Die Ursache ist eine doppelte: Betrachtet man die eben genannten Arbeiten nebeneinander, so ist erstens festzustellen, daß sie sich leider in ihren wechselseitigen Vorzügen nicht ergänzen. Die experimentelle Schmerzprüfung, die von Haffner und Hesse neu in die Untersuchung eingeführt worden ist, ist in den früher erschienenen Arbeiten Loewes noch nicht berücksichtigt, und umgekehrt finden wir bei Haffner und Hesse die von Loewe eingeführte Gesamtbetrachtung aller Mischverhältnisse einer Kombination nicht übernommen. Hesse, der sich vorwiegend mit der Prüfung von fertigen Handelspräparaten befaßt, begnügt sich bei Kombinationen mit den einzelnen, der Mischarznei entsprechenden Mischungen, und Haffner zieht zwar mehrere Mischverhältnisse in Betracht, aber auch bei ihm fehlt die systematische Übersicht über das gesamte Kombinationsfeld.

Und dazu kommt ein zweiter noch wichtigerer Umstand. Der für die einwandfreie Beurteilung jedes Arzneimittels so wesentliche Gesichtspunkt der *therapeutischen Breite* scheint uns in allen obengenannten Arbeiten zu wenig berücksichtigt.

Haffner beschränkt sich bei seinen im übrigen so verdienstvollen Versuchen ausschließlich auf die Ermittlung eben schmerzstillender

Dosen, die Bestimmung der analgetischen Breite unterbleibt; er setzt unmittelbar die gefundenen Zahlen miteinander in Vergleich, indem er die reziproken Werte der analgetischen Grenzdosen als Maßstab der Wirksamkeit nimmt.

Umgekehrt liegen die Verhältnisse bei den Arbeiten Loewes. In dem Bestreben, seine Kombinationen möglichst vielseitig zu charakterisieren, untersucht er zwar eine große Zahl von narkotischen und erregenden Teilwirkungen und bestimmt dabei sorgfältig auch die letalen Dosen, aber mehr mit allgemeinen Fragen der Kombinatorik sich befassend, zieht er die für uns im Vordergrund stehende analgetische Teilwirkung nicht in seine Betrachtungen ein, so daß sich aus seinen Arbeiten die analgetische Breite der untersuchten Kombinationen ebensowenig entnehmen läßt.

Und was schließlich die Hesseschen Versuche anbelangt, so läßt er in seinen Arbeiten das Moment der therapeutischen Breite zwar keineswegs unerwähnt, aber auch aus seinen Untersuchungen lassen sich, von wenigen Ausnahmen abgesehen, die analgetischen Breiten nicht zahlenmäßig ablesen und zwar deshalb, weil eine Ermittlung der tödlichen Dosen in den meisten Fällen unterbleibt und damit die rechnerische Bestimmung unmöglich wird.

Es folgt aus dem gegebenen Überblick, daß es auf Grund der bis jetzt in der Literatur vorliegenden Arbeiten nur schwer möglich ist, eine zuverlässige Einordnung schmerzstillender Präparate entsprechend ihrer analgetischen Breite vorzunehmen, und daß die Wertungen, die einzelne Analgetika in obigen Arbeiten bereits erfahren, wie z. B. die Ablehnung des Veramons durch Haffner, noch nicht als endgültig betrachtet werden können. Um wirklich einwandfreie Unterlagen für eine solche pharmakologische Beurteilung und Einstufung aller hier überhaupt in Frage kommenden Mittel zu schaffen, wären Untersuchungen notwendig, die in gleicher Weise die analgetische und letale Wirkung jedes Präparates in quantitativer Prüfung erfassen und bei Mischarzneien alle Mischverhältnisse miteinbeziehen. Erst dann wird es möglich sein, für jedes Präparat, sei es Einzelsubstanz, sei es Mischarznei, einen zuverlässigen, zahlenmäßigen Ausdruck der analgetischen Breite zu geben und damit die erste Grundlage zu schaffen, zu einem pharmakologischen Vergleich, zur Einordnung sämtlicher Analgetika in ein größeres, andere wichtige Eigenschaften mit erfassendes Schema analog etwa dem, welches von Kochmann und seinen Mitarbeitern[1] zur Wertbestimmung der Lokalanästhetika ausgearbeitet worden ist.

[1] M. Kochmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 151, S. 100. — M. Kochmannn und H. Boeminghaus, Ebenda 1928, Bd. 133, S. 121; 1929, Bd. 141, S. 237.

Auf Anregung von Herrn Prof. Kochmann sind derartige Versuche im hiesigen Institut in Angriff genommen worden, indem gemäß dem eben geschilderten Untersuchungsplan eine Reihe verschiedener Antipyretika und Hypnotika einzeln und in Kombination durchgeprüft worden sind. Es wurde dabei in der Weise vorgegangen, daß von den vier Hauptgruppen der Antipyretika: der Pyrazolon-, Azetanilid-, Chinin- und Salizylsäurereihe je ein typischer Vertreter — gewählt wurde Pyramidon, Phenazetin, Chinin und Aspirin — in drei Versuchsreihen, einmal mit Veronal, einmal mit Urethan und schließlich mit Sulfonal kombiniert worden sind. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen soll in dieser und in zwei weiteren anschließenden Arbeiten der eben gegebenen Reihenfolge entsprechend berichtet werden. Analoge Versuche mit anderen Analgetizis sind in Aussicht genommen bzw. im hiesigen Institut bereits begonnen worden. Sie werden an gleicher Stelle mitgeteilt werden.

Methodik.

Unseren Versuchen wurde folgende graphische Methode zugrunde gelegt: Trägt man, wie Loewe[1] das zuerst getan und empfohlen hat, auf den Achsen eines rechtwinkligen Koordinatensystems in beliebig gewählten Maßstäben die Dosen zweier Einzelsubstanzen ab, so erhält man ein Rechtecksfeld, das alle überhaupt möglichen Mischungsverhältnisse beider Substanzen in sich einschließt, derart, daß jedem Punkt des Feldes eine einzelne Mischung entspricht, die durch die Koordinaten des Punktes gegeben ist, während jede vom Koordinatenanfangspunkt durch das Feld gezogene Gerade (Mischungsstrahl) ein Mischverhältnis wiedergibt, das durch die Tangensfunktion des Schnittwinkels mit der Grundlinie festgelegt ist.

Geht man nun so vor, daß man nicht nur die Dosen in den Kreis der Betrachtung zieht, sondern auch die pharmakologischen Wirkungen, die jedem Punkt entsprechen, so wird aus dem Achsenfeld ein „Nomogramm" (Loewe), das bei geeignetem Vorgehen über den pharmakologischen Charakter einer Kombination Auskunft zu geben imstande ist, und zwar verfährt man, um sich die einzelnen pharmakologischen Eigenschaften einer Mischung und ihrer Paarlinge sichtbar zu machen, nach Loewe dabei so, daß man für diejenigen Teilwirkungen, die Gegenstand der Untersuchung sein sollen, Tests ausarbeitet, die es gestatten, einen ganz bestimmten Intensitätsgrad jeder Einzelwirkung zu erfassen und daß man dann auf den Achsen und in möglichst verschiedenen Bezirken

[1] S. Loewe und H. Muischnek, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926, Bd. 114, S. 313.

des Mischfeldes diejenigen Dosen ermittelt, die gerade diesen Wirkungsintensitäten entsprechen. Man erhält auf diese Weise für jede Teilwirkung eine Anzahl von Punkten, die bei fortgesetzter Untersuchung zu Linien, sogenannten Isobolen, zusammenfließen. Diese Isobolen sind imstande, die einzelnen Teilwirkungen einer Kombination durch ihr kurvenmäßiges Verhalten außerordentlich gut zu charakterisieren, und es ergeben sich daraus nach Loewe für das ganze Verfahren als wesentlichste Vorteile zwei Möglichkeiten: Einmal kann man mit Hilfe dieser Untersuchungstechnik jede einzelne Teilwirkung über das ganze Mischfeld hinweg verfolgen, und zweitens erlaubt die graphische Methode, beliebig viele verschiedene Teilwirkungen einer Kombination gleichzeitig im selben Schema zu untersuchen.

Neben diesen beiden Vorteilen, die von Loewe besonders betont werden, besitzt das eben beschriebene Verfahren aber noch einen weiteren Vorzug, der von Loewe vielleicht zu wenig herausgestellt worden ist. Geht man nämlich so vor, daß man bei der Auswahl der Isobolen zwei in der Weise bestimmt, daß die eine über die Toxizität der Kombination Auskunft gibt, während die andere eine therapeutische Wirkung erfaßt, dann läßt sich aus dem Abstand beider Isobolen für die betreffende pharmakologische Qualität in jedem Mischstrahl ohne weiteres auch die therapeutische Breite ablesen, und das ist das Verfahren, welches wir bei unseren Versuchen, die analgetische Breite zu bestimmen, zugrunde gelegt haben. Bei allen unseren Kombinationen haben wir zwei Isobolen ermittelt, eine letale in der Absicht, die Giftigkeit unserer Mischarzneien festzustellen, und eine analgetische, um ihre spezifisch schmerzstillende Kraft zu messen, und aus dem Abstand beider haben wir die analgetische Breite erschlossen.

Um für diese Bestimmungen wirklich zuverlässige Unterlagen zu gewinnen, erwies sich als nötig, scharf definierte, quantitative Prüfungstests für beide Isobolen einzuführen, denn nur so läßt sich das Einbeziehen unterschiedlicher Wirkungsstufen in den Isobolenbereich vermeiden und wir haben uns demgemäß bemüht, die beiden zugrundeliegenden Teilwirkungen, die letale und analgetische, nicht nur rein qualitativ, sondern quantitativ, jede in einem ganz bestimmten Wirkungsgrad zu erfassen.

Was die erste Isobole anbetraf, so war diese Aufgabe verhältnismäßig einfach, denn beim letalen Effekt handelt es sich um eine Wirkung, bei der man praktisch kaum verschiedene Intensitätsstufen zu unterscheiden braucht. Wir haben in Anlehnung an den von Loewe definierten limes letalis absolutus die Lage der letalen Isobole einfach so bestimmt, daß wir unabhängig von der zwischen Injektion und Todeseintritt verstrei-

chenden Zeit diejenigen Mengen als tödliche Grenzdosen ansahen, die eben imstande waren, mehr als die Hälfte der Versuchstiere zu töten.

Weit schwieriger lagen die Verhältnisse bei der analgetischen Isobole. Hier handelte es sich um die Messung einer Teilwirkung, die im Gegensatz zur letalen in den verschiedensten Intensitätsstufen auftreten kann, und wir sind daher bei der Untersuchung insofern besonders sorgfältig verfahren, als wir für die Auswahl des analgetischen Prüfungstestes folgende von Loewe[1] angestellten Überlegungen herangezogen haben: Stellt man sich eine leicht meßbare pharmakologische Wirkung in graphischer Darstellung vor, derart, daß die Achsen des Koordinatensystems einerseits Dosen, andererseits Wirkungsgrade verzeichnen, so wird die Kurve der Wirkungsstärke so verlaufen, daß sie bis zu einem gewissen unteren Schwellenwert mit der Dosenachse zusammenfällt. Jenseits dieses Punktes wird sie umbiegen, eine Strecke weit aufwärts verlaufen, bis bei einem oberen Grenzwert Maximalwirkung erreicht ist, und dann erneut in einen zur Dosenachse parallelen Verlauf übergehen. Jede derartige Kurve zeigt mit anderen Worten zwei Knickstellen, die erste entspricht der Dosis, wo die Wirkung von 0 zu einem eben gerade meßbaren Wert übergeht, die zweite der Dosis, die eben gerade maximale Wirkung herbeizuführen imstande ist, und diese beiden Stellen bzw. Wirkungsstufen sind es, die nach Loewe genauer quantitativer Prüfung besonders leicht zugänglich sind.

Für die Auswahl eines wirklich zuverlässigen Schmerztestes ergaben sich aus dieser Überlegung die zwei Wege, die Prüfung entweder auf eine eben meßbare oder auf eine maximale Stärke analgetischer Wirksamkeit einzustellen. Da das zweite Verfahren bei den vorliegenden Verhältnissen geeigneter erschien, entschlossen wir uns für diesen Weg und haben uns demgemäß bemüht, einen Schmerztest zu finden, der die Messung maximal schmerzstillender Wirkungen gestattete. Das von Haffner und Hesse[2] eingeschlagene Verfahren, Mäuse mit einer Klammer entweder an der Schwanzwurzel allein oder gleichzeitig an Schwanzwurzel und Analschleimhaut zu kneifen, kam dafür von vornherein kaum in Betracht, da der applizierte Schmerzreiz sich seiner Intensität nach nie wird ganz gleichmäßig gestalten lassen, und es uns davon abgesehen zweifelhaft schien, ob damit wirklich maximale Schmerzreize gesetzt werden. Auch andere zur Prüfung des menschlichen Schmerzsinnes gemachte Vorschläge wie der, Säuretropfen auf die Haut[3] aufzutragen oder mittels

[1] E. Käer und S. Loewe, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926, Bd. 114, S. 328.
[2] F. Haffner und E. Hesse, a. a. O.
[3] F. Lebermann, Zeitschr. f. Biol. 1922, Bd. 75, S. 239.

einer Linse[1] Brennstrahlen auf eine begrenzte Hautstelle zu sammeln, erwiesen sich als untunlich, und ebensowenig führten eigene Vorversuche, bei denen elektrische Reize angewandt wurden, zum Ziel. Dagegen schien uns folgendes Verfahren in unserem Sinne brauchbar: Nähert man der Schnauze einer Maus — nach unseren Erfahrungen die empfindlichste Stelle des Tieres — eine rotglühende Nadelspitze in Form einer kurzen ganz leichten Berührung mit der Längsseite, so erfolgt ein heftiges Wegzucken des Kopfes, begleitet von Abwehrbewegungen der Vorderextremitäten, während bei einem genügend analgetisch gemachten Tiere die Reaktion unterbleibt. Da nun dieser Reiz sicherlich praktisch als maximal angesehen werden darf und bei wiederholten Versuchen stets leicht in gleicher Stärke reproduzierbar ist, so erschien uns dieses Vorgehen als das geeignetste und da es außerdem den Vorteil bot, daß bei mehrfacher Prüfung die Reaktion nicht nachließ, und Verletzungen bei einigermaßen vorsichtiger Handhabung sich vermeiden ließen, so haben wir diese Prüfungstechnik bei unseren sämtlichen Versuchen in Anwendung gebracht.

Die Methodik ist hiermit in ihren allgemeinen Grundzügen geschildert und es bleibt nur noch übrig, über die Form der graphischen Darstellung, über das Tiermaterial, sowie über die verwandten Lösungen und die Injektion kurz einiges zu sagen.

Um zuerst auf die Darstellungsweise einzugehen, so sind alle Diagramme so gezeichnet, daß die Abszisse dem gemeinsamen Paarling Veronal vorbehalten worden ist. Die verschiedenen Antipyretika gibt die Ordinate wieder. Die Maßstäbe sind so gewählt, daß die tödlichen Grenzdosen der einzelnen Paarlinge stets in gleichem Abstand vom Koordinatenanfangspunkt abgetragen worden sind, d. h. zur Darstellung sind symmetrische Nomogramme[2] benutzt. Die Dosen sind als Milligramm pro 20 g Maus zu verstehen. Die im Mischfeld eingezeichneten Punkte entsprechen Einzelmischungen, die Gegenstand der Untersuchung waren, wobei betont werden muß, daß sie fast durchgehend durch mehrere Versuchstiere besetzt vorzustellen sind. In jedem Mischfeld kamen etwa 100 Tiere zur Verwendung. War die Reaktion uneinheitlich, so war für die Isobolenziehung das Verhalten der Mehrheit maßgebend. Von den beiden wiedergegebenen Kurven bedeutet die ausgezogene Linie stets die letale Isobole, die gestrichelte die analgetische. Jede Isobole ist mit der ihr zugehörigen Additionsdiagonale gegeben, eine Linie, auf die wir unten noch zu sprechen kommen werden. Außerdem ist jeweils der optimale Mischungsstrahl eingezeichnet.

[1] M. von Frey, Zeitschr. f. Biol. 1923, Bd. 76. S. 1.

[2] M. Snamenski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926, Bd. 116, S. 147.

Wie bereits erwähnt, haben wir unsere Versuche an Mäusen durchgeführt. Bei ihrer Auswahl wurden folgende Gesichtspunkte beachtet: Erstens haben wir jedes Tier nur einmal verwendet, zweitens wurden Männchen bevorzugt, nur aushilfsweise und an weniger wichtigen Stellen des Mischfeldes wurden gelegentlich Weibchen angesetzt. Da die Schmerzempfindlichkeit bekanntlich mit dem Alter abnimmt[1, 2], haben wir ferner hinsichtlich des Gewichtes irgendwie größere Unterschiede zu vermeiden gesucht und sind von einem Durchschnittswert von 20 g nach beiden Seiten höchstens um 5 g abgewichen, außerdem wurden alle Tiere hinsichtlich ihrer Schmerzreaktion einer Vorprüfung unterzogen. Soweit sie im Versuch starben, wurde die Sektion angeschlossen, kranke Tiere schieden aus der Bewertung aus.

Für die Darreichung unserer Substanzen wählten wir nicht den von Loewe benutzten peroralen Weg, aber auch nicht die Form der intravenösen Einverleibung, die bei Kombinationsversuchen vielleicht als die Methode der Wahl angesehen werden kann, weil sie nach Scremin[3] am besten eine gleichzeitige Wirkung beider Komponenten einer Mischarznei in dem gerade gewünschten Verhältnis gewährleistet, sondern wir entschieden uns wegen der Schwerlöslichkeit einiger unserer Präparate und wegen der Schwierigkeit, die die intravenöse Injektion bei der Maus bedeutet hätte, für den subkutanen Weg.

Die Injektion wurde in der Weise vorgenommen, daß beiderseits der Wirbelsäule am Rücken kaudal eingestochen, die Nadel möglichst weit vorgeschoben und dann die eine Lösung links, die andere rechts eingespritzt wurde. Um ein Wiederauslaufen zu verhindern, wurde die enthaarte Einstichstelle während der Injektion dicht um die Nadel mit einer Pinzette zugeklemmt und hinterher mit Kollodiumlösung verstrichen. Es wurde darauf geachtet, daß im Gesamt nie mehr als 1 ccm gespritzt wurde.

Die zur Injektion bestimmten Substanzen wurden so zubereitet, daß von den leicht löslichen Präparaten wässerige Lösungen hergestellt wurden, und zwar kam Pyramidon in Substanz zur Verwendung, Aspirin und Veronal als Natriumsalze, Chinin als salzsaure Verbindung. Bei dem unlöslichen Körper Phenazetin wurde so vorgegangen, daß er mit Wasser und wenigen Kubikzentimetern einer 3%igen Gummiarabikumlösung

---

[1] E. Swift, Americ. journ. of psychol. 1900, S. 312.

[2] J. P. Mackenzie, Brain, 25, 1902, S. 386.

[3] L. Scremin, Studi Sassaresi 1930, Ser. II, Bd. 8, S. 6. Scremin hat in sehr bemerkenswerten Arbeiten von einem anderen Standpunkt aus bei Kombinationen von Krampfgiften untereinander und mit Narkotizis ebenfalls mit Erfolg sich des Loeweschen Schemas bedient.

tropfenweise zu einer feinen Aufschwemmung verrieben und dann mit Wasser auf die gewünschte Konzentration gebracht wurde. Zur Anwendung kamen nur Lösungen von durchweg gleichem Sättigungsgrad und zwar wurde für Veronal, Aspirin und Chinin, immer bezogen auf die reine Substanz, eine Konzentration von 1,5% gewählt, für Pyramidon 2%, für Phenazetin 2,5%.

Ergebnisse.

Dem graphischen Verfahren entsprechend, das unseren Versuchen zugrunde liegt, ergeben sich alle wichtigen Einzelheiten unserer Kombinationsuntersuchungen aus vier Diagrammen, die wir im folgenden der Reihe nach betrachten wollen. Es empfiehlt sich, einiges Allgemeine über die Grundsätze, denen wir bei der Besprechung der Nomogramme folgen werden, an den Anfang zu stellen.

Was die Einzelisobolen anbelangt, so sind wir bei der Beurteilung dem von Loewe eingeschlagenen Verfahren gefolgt und haben jede Einzelisobole mit Hilfe von drei Orientierungslinien geprüft. Wir haben die Isobolenendpunkte erstens durch eine Gerade verbunden und zweitens in beiden Endpunkten auf den Achsen Lote errichtet, und haben an Hand dieser Linien festgestellt, ob die Isobole unter der Verbindungsdiagonale oder über ihr verlief, oder ob sie sogar aus dem durch die beiden Senkrechten gebildeten Rechtecksfeld heraustrat. Da die pharmakologische Bedeutung dieser drei Orientierungslinien darin liegt, daß die Diagonale einem Verlauf entspricht, bei dem sich die Wirkungsstärken beider Isobolenpaarlinge gerade addieren, während die beiden Senkrechten anzeigen, daß die Wirkung des ersten Paarlings vom zweiten unbeeinflußt bleibt und umgekehrt, so läßt sich auf diese Weise in den meisten Fällen leicht feststellen, ob sich in einer Kombination die Wirkung beider Einzelsubstanzen über das additive Verhältnis hinaus verstärkt, ob sie sich gerade addiert, ob die Verstärkung unter dem additiven Verhältnis bleibt oder ob umgekehrt eine Abschwächung eintritt, mit anderen Worten, man kann auf diese Weise aus dem Isobolenverlauf pharmakologische Schlüsse ziehen. Handelt es sich um den Sonderfall, daß die Isobole nur eine Achse erreicht, so läßt sich natürlich nur eine Senkrechte errichten und, da die Additionsdiagonale die Gegenachse erst im Unendlichen schneidet, fällt auch sie mit dieser Senkrechten zusammen; hier muß man sich damit zufriedengeben, eine Verstärkung oder Abschwächung der Wirkung zu ermitteln. Loewe redet je nach den oben geschilderten Verlaufsformen von Synergismus, Addition, relativem und absolutem Antagonismus, und diese Bewertung wollen wir bei allen unseren Kombinationen in folgendem durchführen.

An die Betrachtung der Einzelisobolen werden wir dann eine Besprechung ihres gegenseitigen Verhaltens anschließen, um daraus entsprechend dem Hauptziel unserer Arbeit die analgetische Breite zu bestimmen. Da alles Wesentliche über die Grundsätze, denen wir bei dieser Aufgabe folgen werden, im Methodischen bereits ausführlich auseinandergesetzt worden ist, können wir uns hier sehr kurz fassen. Wir werden bei der Beurteilung einfach so verfahren, daß wir für jede Kombination den dem größten Isobolenabstand zugeordneten Mischungsstrahl ermitteln, und werden dann, um zu einem zahlenmäßigen Ausdruck der analgetischen Breite zu gelangen, den Quotienten letale Dosis durch analgetische Dosis für diesen Mischstrahl bilden, mit andern Worten also den therapeutischen Quotienten berechnen. Analog werden wir bei den Paarlingen der Kombinationen verfahren und wir werden auf diese Weise versuchen, für alle von uns untersuchten Einzelsubstanzen und Mischarzneien Vergleichszahlen zu gewinnen.

I. Kombination: Veronal—Pyramidon.

Wir beginnen die Betrachtung unserer Nomogramme mit der Kombination Veronal—Pyramidon, der Starkenstein die Mischarznei Veramon entnommen hat, und die umstehend in Abb. 1 wiedergegeben ist. Wie die Koordinatenachsen erkennen lassen, ermittelten wir als tödliche Dosen für Veronal 8 mg, für Pyramidon 6 mg, als analgetische Schwellenwerte fanden wir entsprechend 5,5 und 4,5 mg.

Verfolgen wir zuerst den Verlauf der letalen Isobole, so sehen wir, daß sie einen weitausgreifenden Bogen ins Mischfeld hinein beschreibt. Sie beginnt schräg aufwärts gerichtet an der Pyramidonachse. Dann wendet sie sich in immer annähernd gleicher Krümmung zuerst nach rechts, später nach unten und biegt schließlich wenig über der Grundlinie nach links zu ihrem Endpunkt zurück, ohne auch nur ein einziges Mal das durch die Lote gebildete Innenquadrat zu berühren. Pharmakologisch haben wir es danach mit einem absoluten Antagonismus zu tun, d. h. mit einer starken gegenseitigen Entgiftung beider Paarlinge, die in allen Mischverhältnissen gleichmäßig zum Ausdruck kommt.

Die analgetische Isobole beschreibt in ihrem Verlauf eine ähnliche, aber stärker asymmetrische Kurve. Auch sie entfernt sich bei ihrem Eintritt ins Mischfeld zunächst von der Grundlinie. In einem ansteigenden kurzen Schenkel erreicht sie einen Gipfel, der die größte Abweichung von der Additionslinie anzeigt und in den Mischstrahl $1 : {}^2/_3$ Veronal hineinfällt. Dann wendet sie sich in einem absteigenden langen Schenkel zur Abszisse zurück. Dem kombinatorischen Effekt nach haben wir im Gebiet

großer Pyramidonanteile einen absoluten Antagonismus vor uns, im Gebiet kleiner Pyramidonzusätze zur Mischung tritt ein relativer Antagonismus zutage, eine synergistische Verstärkung der schmerzstillenden Wirkung konnten wir ebensowenig feststellen, wie Haffner und Hesse[1] bei ihren mit anderer Methodik durchgeführten Versuchen.

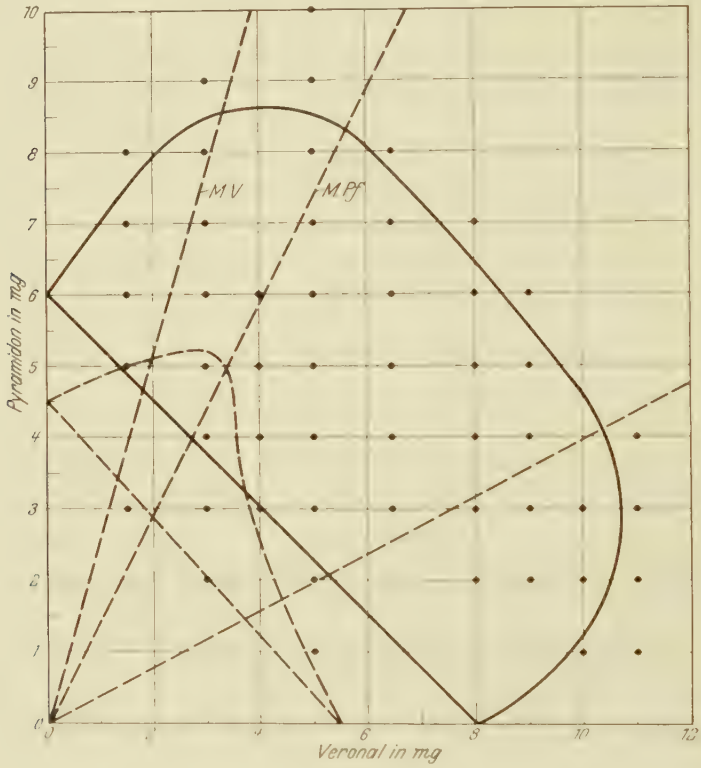

Abb. 1.

Prüfen wir nun das gegenseitige Verhalten beider Isobolen, indem wir vom reinen Pyramidonstrahl ausgehend, systematisch alle Mischstrahlen durchgehen, so finden wir, daß zunächst der Abstand beider Kurven beträchtlich zunimmt, solange, bis die stark ansteigende letale Isobole beginnt, stärker nach rechts abzubiegen. In diesen Bezirk fällt der Mischstrahl des Veramons, der im Nomogramm unter der Bezeichnung M.V. eingezeichnet ist. Weiterhin nimmt die Entfernung etwas ab bis zum Gipfel der analgetischen Isobole, in dessen unmittelbarer Nähe

[1] F. Haffner und E. Hesse, a. a. O.

wir einen zweiten Mischstrahl M. Pf. finden, der der Pfeifferschen[1] Molekülverbindung entspricht. Nachdem dieser Scheitel überschritten ist, wächst der Abstand erneut stark an und erst in diesem Gebiet kommen wir zum optimalen Strahl, er entspricht einem Verhältnis von ungefähr 1 : 2,5 Veronal. Danach verringert sich zur Abszisse hin der Zwischenraum sehr schnell. Bestimmen wir die analgetische Breite zahlenmäßig in der oben von uns geschilderten Form, so ergibt sich als therapeutischer Quotient für Veramon und die Additionsverbindung der übereinstimmende Wert von 1,7, für den optimalen Strahl 2,3 und für reines Pyramidon bzw. Veronal die Zahlen 1,3 und 1,4. Die Kombination ist somit als günstig anzusprechen.

II. Kombination: Veronal—Phenazetin.

Das Diagramm der Kombination Veronal—Phenazetin gibt Abb. 2 wieder. Wie die Ordinate zeigt, fanden wir für den hier neu hinzutreten-

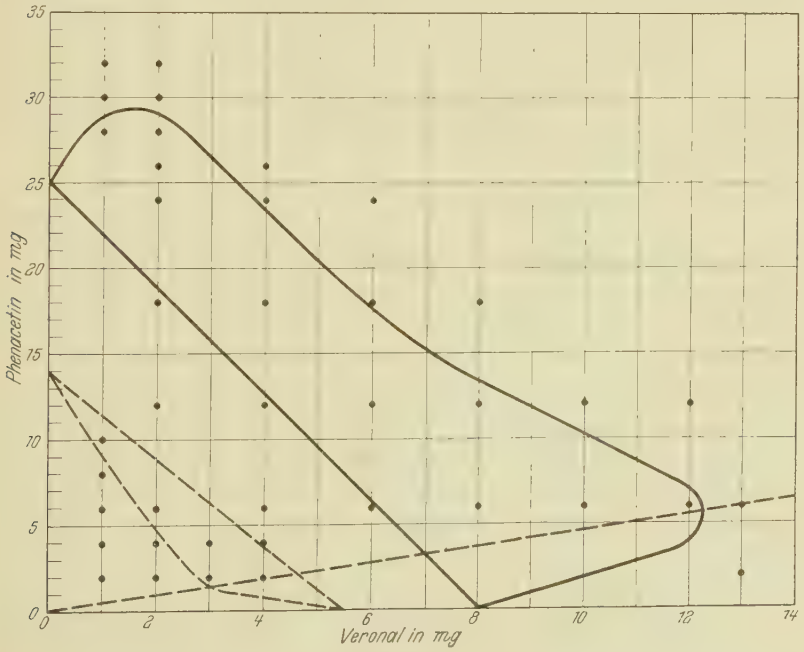

Abb. 2.

den Paarling Phenazetin 14 und 25 mg als analgetischen bzw. letalen Grenzwert.

[1] P. Pfeiffer, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1925. Bd. 146, S. 98. — P. Pfeiffer und O. Angern, Ebenda 1926, Bd. 154. S. 276. — P. Pfeiffer und R. Seydel, Ebenda 1928, Bd. 176, S. 1.

Betrachten wir zuerst wieder die letale Isobole, so sehen wir, daß sie von der Ordinate aus zunächst einem flachen oberen Scheitel zustrebt. Dann wendet sie sich nach der Grundachse zurück, läuft annähernd geradlinig schräg abwärts und bildet weit jenseits des auf der Veronalachse errichteten Lotes einen zweiten unteren Gipfel, der etwa in den Mischstrahl 1 : 2 Veronal fällt. Dahinter biegt sie scharf links nach ihrem Endpunkt ein. Pharmakologisch ergibt sich aus dem Kurvenverlauf, daß in allen Mischverhältnissen eine beträchtliche Entgiftung statthat, und zwar handelt es sich im Mischgebiet des isodynamen Strahles um einen relativen Antagonismus, während in den beiden Randgebieten des Kombinationsfeldes, d. h. da, wo entweder das Phenazetin oder das Veronal in der Mischung vorherrscht, ein absoluter Antagonismus zu beobachten ist.

Einen wesentlich anderen Verlauf nimmt die analgetische Isobole. Sie hält sich durch das ganze Mischfeld hindurch unterhalb ihrer Additionsdiagonale und ist dadurch ausgezeichnet, daß der Gipfel größter Abweichung von dieser Linie asymmetrisch stark der Abszisse genähert ist. Ins kombinatorische Verhalten übersetzt bedeutet dies, daß für alle Mischverhältnisse eine synergistische Verstärkung der schmerzstillenden Wirkung angenommen werden kann, der günstigste Effekt betrifft die Mischung 1 : 2 Veronal.

Was den Abstand der Isobolen anbetrifft, so läßt sich aus dem Nomogramm auf den ersten Blick entnehmen, daß er in allen Mischverhältnissen ein recht bedeutender ist. Prüfen wir vom reinen Phenazetinstrahl aus systematisch das ganze Feld, so ergibt sich im einzelnen, daß die Entfernung zunächst schnell zunimmt, bis mit dem Mischstrahl 1 : 20 Phenazetin der obere Scheitel der letalen Isobole erreicht ist. Von hier ab wächst der Zwischenraum langsamer, vergrößert sich aber stetig weiter und gewinnt schließlich sein größtes Ausmaß schon sehr nahe der Veronalachse bei dem eingezeichneten Strahl, der ziemlich genau sowohl durch den Scheitel der analgetischen wie durch den unteren Gipfel der letalen Isobole schneidet und das Verhältnis 1 : 2 Veronal anzeigt. Dahinter sinkt der Abstand schroff bis zur Abszisse ab. Der therapeutische Quotient dieser Mischung beträgt 4,1, was gegenüber den Werten 1,8 und 1,4, die sich für reines Phenazetin bzw. Veronal ergeben, einen erheblichen Zuwachs an analgetischer Breite bedeutet.

III. Kombination: Veronal—Chinin.

Als nächste Kombination bringt uns Abb. 3 Veronal—Chinin. Für den neu hinzukommenden Paarling Chinin ermittelten wir als analgetische bzw. tödliche Dosis 4,5 und 7 mg.

Die letale Isobole dieses Diagramms fällt auf durch ihren ausgesprochenen asymmetrischen Verlauf. Sie tritt an der Ordinate steil ansteigend ins Mischfeld, bildet einen hochragenden Gipfel dicht neben der Achse und läuft dann ebenso schroff fast bis in die Höhe ihres Ausgangspunktes zurück. Dann wendet sie sich nach rechts, hält sich eine Strecke weit parallel zur Grundlinie und bildet hier einen zweiten flacheren Gipfel, der ziemlich genau in den isodynamen Strahl fällt; schließlich

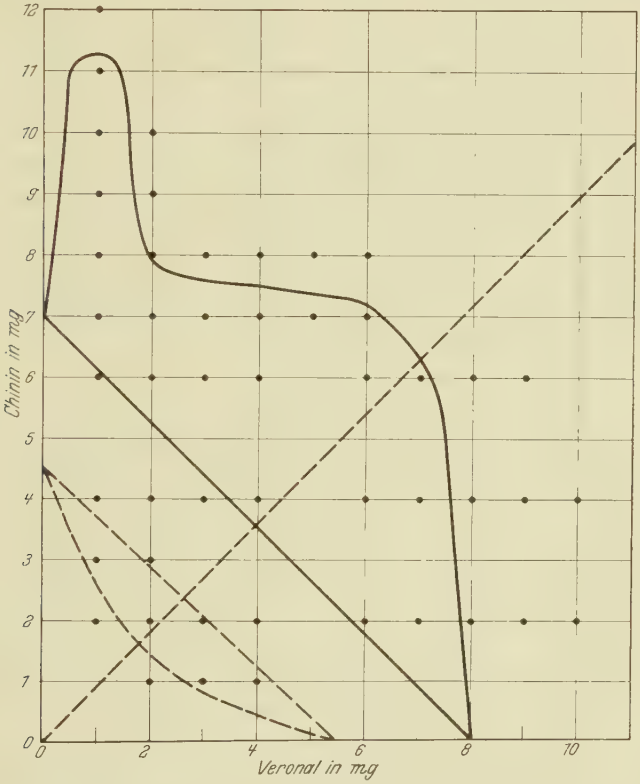

Abb. 3.

strebt sie geradlinig ihrem Endpunkt auf der Abszisse zu. Pharmakologisch haben wir demnach die interessante Erscheinung, daß in einem schmalen Bezirk nahe der Chininachse, d. h. in Mischungen, wo Chinin stark vorherrscht, ein Antagonismus absoluten Grades vorliegt. Im ganzen restlichen Kombinationsfeld dagegen deckt sich die Kurve nahezu mit beiden Orientierungsloten. Hier haben wir eine Entgiftung, die sich ihrem Ausmaß nach fast genau auf der Grenze zwischen relativem und absolutem Antagonismus bewegt.

Die analgetische Isobole bietet demgegenüber wenig bemerkenswertes. Nahezu symmetrisch verlaufend beschreibt sie einen flachen Bogen unterhalb ihrer Additionsdiagonale, dessen Scheitel ziemlich genau in den isodynamen Strahl fällt. Kombinatorisch haben wir eine synergistische Verstärkung mäßigen Grades vor uns.

Der Abstand beider Isobolen wird bei dem fast gestreckten Verlauf der analgetischen Kurve fast ausschließlich durch den Richtungswechsel der letalen Isobole bestimmt. Von der Chininachse aus vergrößert sich der Zwischenraum zuerst sehr schnell, erreicht in dem Mischstrahl 1 : 10 Chinin ein erstes Maximum und fällt dann ebenso schnell wieder ab. Dem zweiten Gipfel der letalen Isobole entsprechend nimmt der Abstand dann von neuem zu, erlangt in dem eingezeichneten Mischstrahl 1 : 1 Chinin ein zweites Maximum und gewinnt hier den höchsten Wert der ganzen Kombination. Dahinter verringert sich der Zwischenraum gleichmäßig bis zur Grundlinie. Zahlenmäßig ergibt sich für den optimalen Strahl ein therapeutischer Quotient von 3,8; die Zunahme der analgetischen Breite ist somit beträchtlich, denn für reines Chinin und Veronal berechnen sich die entsprechenden Quotienten zu 1,6 und 1,4.

IV. Kombination: Veronal—Aspirin.

Als letztes Nomogramm zeigt uns Abb. 4 die Kombination Veronal—Aspirin. Sie nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als sich für den neuen Paarling Aspirin ein analgetischer Schwellenwert nicht ermitteln ließ, ein Befund, der sowohl mit Haffners als mit Hesses Versuchen in Einklang steht. Die tödliche Dosis wurde zu 14 mg bestimmt.

Die letale Isobole deutet hier wie in allen Fällen auf ein antagonistisches Verhalten der Paarlinge. Sie tritt an der Ordinate wagerecht ins Mischfeld ein, beschreibt zunächst eine kleine S-förmige Kurve und nimmt dann einen der Grundlinie parallelen Verlauf. Kurz vor dem Schnittpunkt mit dem Lot wendet sie sich schräg abwärts, bildet weit rechts im Außenfeld einen Scheitel und biegt dahinter scharf links nach ihrem Endpunkt ein. Dem kombinatorischen Effekt nach handelt es sich, wie betont, um eine Entgiftung. Sie hält sich oberhalb des isodynamen Strahles, d. h. im Mischgebiet mit vorwiegendem Aspirineinschlag im Rahmen eines relativen Antagonismus, unterhalb des Strahles, wo in der Mischung das Veronal vorherrscht, ist ein bedeutender, absoluter Antagonismus festzustellen.

Bei der Betrachtung der analgetischen Isobole ist zu berücksichtigen, daß sie nur die Veronalachse schneidet. An der Innenseite des Lots, welches in diesem Sonderfall mit der Additionslinie zusammenfällt, tritt

sie ins Mischfeld ein, entfernt sich zuerst wenig, dann immer beträchtlicher von ihrer Orientierungslinie, und erreicht schließlich, kurz ehe sie die letale Isobole kreuzt, einen nach der Ordinate zu gerichteten Scheitel. Weiterhin nähert sie sich wieder der Senkrechten, doch läßt sich ihr Weg hier nur noch eine kurze Strecke verfolgen. Nimmt man an, daß der analgetische Effekt im Wirkungsspektrum des Aspirins gänzlich fehlt, so handelt es sich um eine recht erhebliche synergistische Verstärkung, doch entfaltet sie ihren höchsten Grad erst bei subletalen Mischdosen.

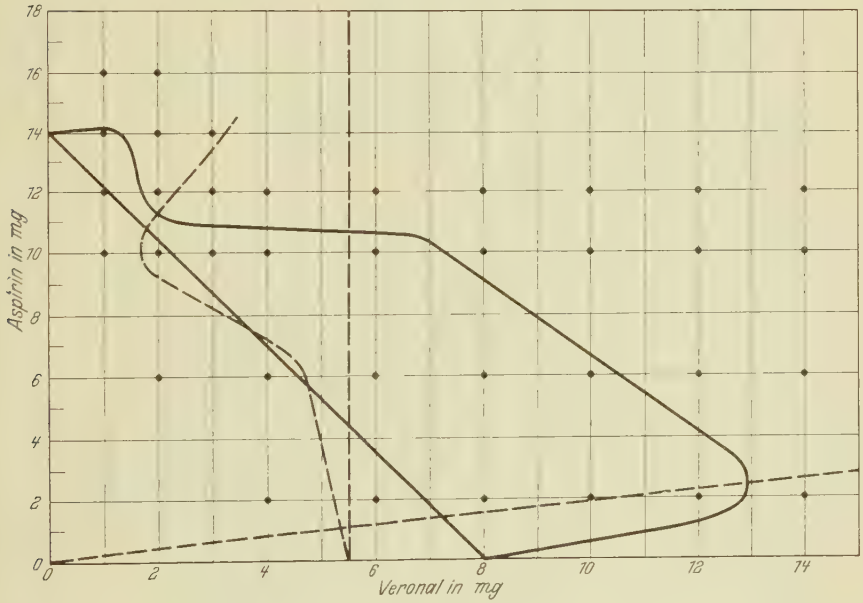

Abb. 4.

Was den Isobolenabstand anbelangt, so wächst er vom reinen Veronalstrahl aus sofort stark an und erreicht schon wenig über der Grundlinie seinen höchsten Wert. Der eingezeichnete optimale Strahl entspricht dem Verhältnis 1 : 5 Veronal. Dann verringert sich der Zwischenraum zuerst langsam, nach Überschreitung des isodynamen Strahles aber sehr schnell und wird schließlich, indem beide Isobolen sich kreuzen, gleich Null. (Mischstrahl 1 : 6 Aspirin.) Rechnerisch entspricht dem optimalen Strahl eine analgetische Breite von 2,4, was nicht als ungünstig angesehen werden kann, wenn man die Zahlen 1 und 1,4 des reinen Aspirins und Veronals dem gegenüberstellt.

Vergleichende Übersicht.

Nachdem die einzelnen Nomogramme unserer ersten Untersuchungsreihe hiermit geschildert sind, soll das Gesamtergebnis in folgendem eine kurze, vergleichende Betrachtung erfahren. Um sie zu erleichtern, sind die therapeutischen Quotienten der einzelnen Kombinationen nebenstehend noch einmal in einer Tabelle zusammengestellt, die gleichzeitig auch die für die einfachen Antipyretika errechneten Werte gibt.

Tabelle.

Antipyretikum	Therapeutischer Quotient ohne Veronal	mit Veronal	Vergleichswerte
Pyramidon	1,3	2,3	Veramon, Pfeiffersche
Phenazetin	1,8	4,1	Molekülverbindung: Bei-
Chinin . .	1,6	3,8	de je 1,7.
Aspirin . .	1,0	2,4	

Gehen wir die beiden Spalten der Tabelle durch, so ergibt sich klar, daß im Vergleich mit den vier antipyretischen Einzelsubstanzen alle Kombinationen als günstig betrachtet werden können. Wir finden unter dem Einfluß des Veronals die analgetische Breite überall vergrößert in einem Maß, das sicher als außerhalb der Fehlergrenzen liegend angesehen werden darf. Der Zuwachs ist allerdings nicht gleichmäßig. An erster Stelle steht die Kombination Veronal–Phenazetin, an zweiter Chinin. Erst in weitem Abstand folgt Aspirin und an letzter Stelle steht auffälligerweise die Mischung Veronal–Pyramidon, trotzdem wir hier die stärkste und gleichmäßigste Entgiftung der beiden zusammenwirkenden Paarlinge feststellen konnten.

Betrachten wir diese Kombination, die in der Literatur so breite Erörterungen hervorgerufen hat, so wie sie sich nach unseren Versuchen an der Maus darstellt, so scheinen sich die widerstreitenden Ergebnisse früherer Veröffentlichungen in dem Sinne zu lösen, daß die verschiedenen geäußerten Anschauungen bis zu einem gewissen Grade nebeneinander Berechtigung haben. Betrachtet man das Nomogramm, so sieht man, daß Haffner und Hesse, die vorwiegend die analgetische Wirkungskraft der Mischung prüften, durchaus berechtigt waren, wenn sie eine synergistische Verstärkung und selbst eine einfache Addition verneinten. Ihr Urteil ist nur insofern zu hart, als sie die gleichzeitig hochgradige Entgiftung der Paarlinge zu wenig berücksichtigten. Umgekehrt erkennt man, daß andererseits Starkenstein, Magnus und Loewe von ihrem Standpunkt recht hatten, wenn sie von der geringen toxischen Wirkung

ausgehend der Kombination eine hervorragende Bedeutung zuerkannten, ihr Urteil ist nur insofern vielleicht zu günstig, als eine tierexperimentelle Schmerzprüfung unterblieb. Falls unsere Versuche sich an anderen Tieren bestätigen lassen, sprechen sie dafür, daß der tatsächliche Wert der Kombination etwa in der Mitte liegt. Da die antagonistische Wirkung beider Paarlinge in der Entgiftung viel stärker zum Ausdruck kommt als in der Schmerzstillung, derart, daß die analgetische Breite der Kombination diejenige der Einzelsubstanzen in allen Mischverhältnissen übertrifft, so kann die Mischung im ganzen wohl als günstig angesehen werden.

Was den besonderen Mischstrahl des Markenpräparates Veramon anbetrifft, so kann er nach unseren Versuchen nicht als der günstigste im Mischfeld angesprochen werden, ebensowenig gilt dies für die Pfeiffersche Molekülverbindung und auch nicht für den isodynamen Strahl, den Loewe[1] beim Kaninchen als günstig feststellt. Wir finden vielmehr bei der Maus, daß eine Mischung, in der abweichend vom Veramon nicht das Pyramidon, sondern umgekehrt das Veronal vorherrscht, die größte analgetische Breite besitzt. Zum Wert des Veramons auf Grund der Untersuchungen an diesen kleinem Nager Stellung zu nehmen, liegt uns fern. Bei höheren Tieren und beim Menschen können die Dinge selbstverständlich ganz anders liegen und Versuche von Loewe[2], der beim Meerschweinchen wesentlich andere Verhältnisse vorfand, wie beim Kaninchen, weisen darauf geradezu hin.

Hinsichtlich der Pfeifferschen Additionsverbindung[3] soll die auffällige Tatsache nicht unbesprochen bleiben, daß ihr Mischstrahl ziemlich genau durch den Gipfel der analgetischen Isobole schneidet. Dieser Befund zeigt, daß chemische Eigenart bei einzelnen Teilwirkungen gelegentlich auch einmal ein besonderes pharmakologisches Verhalten bedingen kann, und ist insofern von Wichtigkeit, als Loewe hinsichtlich der tödlichen Wirkung die Additionsverbindungen Veronal—Pyramidon[1, 2], Voluntal—Pyramidon[4] und Allylisopropylbarbitursäure—Pyramidon[5] im Mischfeld nicht ausgezeichnet fand.

Werfen wir zum Schluß rückschauend noch einmal einen Blick auf die Auseinandersetzung, sie sich anknüpfend an das Veramon über die

---

[1] E. Käer und S. Loewe, „Der Schmerz" 1928, Bd. 1, S. 11.

[2] Dieselben, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926, Bd. 114, S. 327.

[3] P. Pfeiffer, P. Pfeiffer und O. Angern, P. Pfeiffer und R. Seydel, a. a. O.

[4] E. Käer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1927, Bd. 121, S. 358.

[5] E. Käer und S. Loewe, „Schmerz, Narkose, Anästhesie" 1929, Bd. 2, Hft. 9.

Gültigkeit der sogenannten Bürgischen Regel zwischen Bürgi[1] selbst, Führer[2] und Starkenstein[3] seinerzeit entspann, so muß man nachträglich feststellen, daß die Kombination Veronal—Pyramidon für die Erörterung dieser Frage recht ungeeignet gewesen ist, insofern, als die potenzierte, schmerzstillende Wirkung des Veramons, die der Ausgangspunkt des Streites war, sich tierexperimentell nicht hat bestätigen lassen. Weder Haffner und Hesse noch die vorliegenden Versuche geben einen Anhalt für diese Annahme. Bürgi, der damals betonte, daß eine Potenzierung der analgetischen Wirkung nicht erwiesen sei, ja nicht einmal die Addition, hat insoweit recht behalten.

Zusammenfassung.

I. In Weiterentwicklung der Loeweschen Kombinationstechnik wird ein Verfahren beschrieben, welches gestattet, die analgetische Breite beliebiger Einzelsubstanzen und Mischungen an der Maus zu bestimmen.

II. Der Einfluß des Veronals auf Antipyretika wird mit Hilfe dieses Verfahrens untersucht. Die wesentlichsten Ergebnisse der mit Pyramidon, Chinin, Phenazetin und Aspirin ausgeführten Versuceh sind folgende:

1. Veronalzusatz führt bei allen Kombinationen zu einer beträchtlichen Entgiftung. Sie ist am einheitlichsten und größten in der Mischung Veronal—Pyramidon, bei Phenazetin und Aspirin ist sie in verschiedenen Mischverhältnissen wechselnd stark, am wenigsten tritt sie in der Kombination Veronal—Chinin hervor.

2. Veronalzusatz bewirkt bei den drei Antipyretizis Phenazetin, Aspirin und Chinin eine Steigerung ihrer analgetischen Wirksamkeit, dagegen tritt in der Mischung mit Pyramidon eine nicht unbeträchtliche Minderung ein.

3. Bei allen vier Kombinationen vergrößert sich unter dem Einfluß des Veronals die analgetische Breite; dem therapeutischen Quotienten nach ist die Kombination Veronal—Phenazetin am günstigsten zu beurteilen, dann folgt Chinin und Aspirin. Die Mischung Veronal—Pyramidon steht an letzter Stelle, sie erweist sich trotz Abnahme der analgetischen Kraft immer noch als günstig, da sie die größte Entgiftung zeigt.

4. Der Mischstrahl „Veramon“ entspricht innerhalb der Kombination Veronal—Pyramidon nicht dem günstigsten Mischverhältnis, eben-

[1] E. Bürgi, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Jhg. 52, S. 1033, 1645.
[2] H. Führer, Ebenda 1926, Jhg. 52, S. 473.
[3] E. Starkenstein, Ebenda 1926, Jhg. 52, S. 1034, 2189.

sowenig der Mischstrahl der Pfeifferschen Molekülverbindung. Das Optimum liegt in einer Mischung, in der abweichend vom Veramon nicht Pyramidon, sondern Veronal vorherrscht.

5. Der Strahl der Pfeifferschen Additionsverbindung schneidet durch den Gipfel der analgetischen Isobole, er ist somit auch pharmakologisch durch ein besonderes Verhalten gekennzeichnet.

Zum Schluß erlaube ich mir, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Kochmann, für die Anregung zu dieser Arbeit und ihre stete Förderung den aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Willi Karl Bernhard Spieckermann, Sohn des verstorbenen Reichsbahn-Inspektors Spieckermann und seiner Ehefrau Klara geb. Schraps, wurde am 17. Dezember 1907 in Liebenwerda geboren. Nach dreijähriger Vorschulzeit in Wittenberg besuchte ich das humanistische Gymnasium daselbst, sowie die Gymnasien in Kattowitz, Torgau und Halle. Hier erwarb ich 1926 das Reifezeugnis. Darauf widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde. Nach fünfsemestriger vorklinischer und dreisemestriger klinischer Tätigkeit legte ich im Januar 1931 das zahnärztliche Staatsexamen ab. Seit dieser Zeit bin ich als Assistent in einer Privatpraxis in Forchheim (Oberfranken) tätig.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.